

Approved For Release STAT
2009/08/31 :
CIA-RDP88-00904R000100130

Dec

Approved For Release
2009/08/31 :
CIA-RDP88-00904R000100130



Вторая Международная конференция
Организации Объединенных Наций
по применению атомной энергии
в мирных целях

A/CONF.19/V/2314

1964

CONF.19/V/2314

Не подлежит оглашению до официального сообщения на Конференции

ПРОНИЦАЕМОСТЬ ЧЕРЕЗ КОЖУ МЫШЕННОЙ СЕРЫ,
ВКЛЮЧЕНИЕ ЕЕ В ЦЕПКИ ШЕРСТИ И ВЛАДЕНИЕ ИЗ
ОРГАНИЗМА ЖИВОТНЫХ

И.А.Троицкий

Проницаемость различных веществ через кожу животных подчиняется общим законам тканевой проницаемости. Особенности тканевой (следовательно и кожной) проницаемости заключаются в том, что растворенные вещества при своем прохождении через ткань или кожу могут проникать через межклеточные соединения, минуя самое протоплазму клеток. В этом случае тканевая или кожная мембрана приобретает свойства коллоидального фильтра большей или меньшей плотности (Губинштейн Л.Л. /1/, Троицкий И.А. /2/, Голдсмит /3/ (Goldsmith A.) и Ротман /4/ (Rothman S.)).

Принято считать, что путями проникновения различных веществ через кожу являются непосредственно эпидермис, потовые и сальные железы и волосные фолликулы.

Однако эти данные нельзя механически переносить на животных, и они требуют экспериментальной проверки с учетом того, что кожа животных всегда покрыта шерстным покровом.

При проникновении веществ через отверстия сальных желез и волосные фолликулы они (вещества) могут приходить в непосредственный контакт с клетками. Для того чтобы проникнуть через эпидермис, вещество должно пройти через роговой слой кожи, что затрудняет процесс проницаемости, особенно водных растворов. В этом отношении интересны гистохимические исследования Янбухтиной Л.Х. /5/, показавшие, что жир на поверхности кожи не является препятствием для проникновения в кожу водных растворов. По ее мнению, главной преградой в проникновении веществ внутрь через эпидермис у крупного

25 YEAR RE-REVIEW

- 2 -

рогового скота является одностанный слой (эпидермис). В последнем и в нижележащих слоях кожи анатомия И.М. никогда не наблюдала следов краски и продуктов химических реакций.

Вопросы проницаемости серы, как и других препаратов через кожу изучались при помощи физиологических методов. Исследуемое вещество исследовалось в моче, кале, выдыхаемом воздухе, в крови, органах и тканях, а проникновение веществ в кожу — с помощью гистологических и гистохимических методов. Применение вышеуказанных методов дало возможность в основном объективно представить общий процесс проницаемости различных веществ в кожу и через кожу и на основании полученных данных разрабатывать лекарственные формы в медицинской и ветеринарной дерматологии.

Но разработка лекарственных форм серных препаратов, широко применяемых в ветеринарной дерматологии, значительно затрудняется недостаточным изучением особенностей проницаемости через кожу и путей проникновения лекарственных веществ в кожу сельскохозяйственных животных. Продолжает оставаться дискуссионным вопрос о скорости и глубине действия различных лекарственных форм (инъекции, спиртовые и эфирные растворы, эмульсии, микстуры, пасты, мази и пластыри), применяемых наружно у животных, о длительности выделения и остаточного действия.

Пути и скорость проникновения серы через кожу

В данное время наилучшим, более чувствительным и более объективным методом исследования вопросов проницаемости различных веществ в кожу и через кожу животных, метаболизма и выделения их из организма является метод радиоактивных индикаторов, который мы с сотрудниками лаборатории, наряду с другими методами исследования, и применяли в своей экспериментальной работе. В синтезе материалов использованы экспериментальные данные сотрудников лаборатории Ечина А.Н., Карташовой И.М. и Карташова И.А.

В научной разработке сложных процессов проницаемости огромное значение имеет метод исследования. Великий русский физиолог И.П. Павлов говорил: "Часто говорится, и не даром, что наука движется толчками, в зависимости от успехов, делаемых методикой. С каждым шагом методики вперед мы как бы поднимаемся ступеньку вы-

-2-

ше, с которой открывается нам более широкий горизонт с необходимыми ранее предметами".

Таким перспективным, движущим науку вперед, является метод радиоактивных индикаторов или метод меченых атомов.

Особенно ценен метод меченых атомов в изучении вопросов проницаемости лекарственных веществ через кожу животных, так как он позволяет уловить по времени и по количеству появление вещества в крови, его дальнейшую циркуляцию в кровеносной системе, выделение из организма лекарственных препаратов, а также возможность длительной задержки в органах и тканях животного.

Инобутина Л.Х. /5/ при помощи гистохимической методики и метода меченых атомов провела детальное исследование путей проникновения препаратов серы, меченных по S^{35} , в кожу крупного рогатого скота. Она использовала для этого в индикаторных дозах сернокислый натрий в водном растворе и элементарную серу в подсолнечном масле.

Для определения глубины проникновения в кожу испытанного раствора с радиоактивным индикатором была сконструирована специальная подставка, позволяющая производить измерение количества импульсов в различных слоях гистологического среза кожи. Глубина проникновения меченой серы определялась измерением активности среза по слоям: в эпидермисе, в области воронок волос, в зоне залегания сальных желез и в сетчатом слое.

Автор подтвердил, что водные растворы сернокислого натрия не проникают в кожу крупного рогатого скота и через 2 часа обнаруживаются только на поверхности эпидермиса и в воронках волос.

Элементарная меченая сера, растертая в подсолнечном масле, проникает в кожу и обнаруживается на поверхности эпидермиса в количестве 47% общей активности среза, 26,6% - в области воронок волос, 24,8% - в зоне сальных желез и 1,6% - в сетчатом слое.

Сера в масляном растворе проникает в кожу через волосяные фолликулы по ходу стержня волос до полости кератолиза и по протокам сальных желез - в железы.

По-видимому, основными путями проникновения масляных серных препаратов через неповрежденную кожу животных являются волосяные фолликулы и сальные железы; потовые железы выполняют в основном выделительную функцию и не принимают участия в процессе проникновения веществ через кожу.

Проницаемость через кожу животных препаратов серы зависит от

-4-

формы их применения. Сера быстрее проникает через кожу в масляных и спиртовых растворах, медленнее - из эмульсий и порошковых форм. А.Н. /"/, применив меченую коллоидальную серу на масляной основе в индикаторных количествах, установил по активности крови скорость проникновения меченой серы через кожу кроликов и овец и длительность циркуляции ее в крови.

Испытуемое вещество с радиоактивностью 30-40 мккюри (7-10 млн. имп./мин. на 1 кг живого веса животного) наносилось путем легкого втирания на предварительно выстриженный участок кожи в области крестца и спины размером 225 см² у кроликов и 625 см² у овец.

Проникновение серы определялось по активности излучений образцов крови, мочи и кала подопытных животных в различные сроки. У овец, кроме того, определялась радиоактивность образцов шерсти и жиропота, взятых с противоположных участков кожи. Кровь бралась из яремной вены.

Полученные данные сведены в табл. 1.

Таблица 1

Скорость проникновения коллоидальной серы-35 через кожу овец и кроликов и длительность циркуляции ее в крови

Время взятия крови	Активность 1 г крови (имп./мин. сверх фона)		Время взятия крови	Активность 1 г крови (имп./мин. сверх фона)	
	Кролики	Овцы		Кролики	Овцы
Через 2 мин.	0	0	Через 72 часа	264	250
" 5 "	следы	0	" 5 суток	330	200
" 10 "	264	330	" 6 "	330	200
" 15 "	264	200	" 8 "	396	330
" 20 "	528	200	" 10 "	396	330
" 30 "	330	200	" 12 "	330	200
" 90 "	396	130	" 16 "	200	200
" 150 "	396	200	" 18 "	следы	100
" 24 часа	330	270	" 20 "	следы	100
" 48 "	400	330	" 22 "	0	следы

Анализ цифровых данных показывает, что меченная коллоидальная

-5-

сера на масляной основе, нанесенная на кожную поверхность, проникает через неповрежденную кожу кроликов и овец в кровь через 10 минут. Причем проникаемость через кожу кроликов несколько выше, чем у овец. Правда, радиоактивность крови была невысокая, но она держалась на определенном уровне в течение 20 дней. Наличие радиоактивности в крови в течение такого длительного срока говорит о том, что проникновение серы через кожу происходит небольшими порциями и кожа как бы депонирует серу на месте нанесения.

Многочисленные опыты Енина А.Н. с нанесением на кожную поверхность кроликов и овец меченых серных препаратов в различных условиях (возраст, наркоз, ваготомия и симпатикотомия, время года, температура и влажность внешней среды) показали значение факторов внешней среды на процесс проникаемости, особенно в отношении скорости проникновения, но в то же время они подтвердили, что сера на масляной основе сравнительно быстро проникает через кожу и в заметных количествах обнаруживается в периферической крови. Выключение центральной нервной системы с помощью наркоза снижает скорость проникновения серы через кожу овец и кроликов и количество всасываемого вещества во времени.

Нами совместно с Карташовой В.М. и Карташовым Н.А. получены аналогичные данные по скорости проникаемости ДДТ (дихлордифенилтрихлорметан), меченного по C^{14} и нанесенного на кожную поверхность кроликов в масляном растворе. Исследования периферической крови показали наличие в ней радиоактивного ДДТ через 10 минут после нанесения его на кожу кроликов в количестве 40-50 μ крови на 1 кг живого веса.

Выделение серы из организма

Пути выделения неорганической серы из организма также раскрыты недостаточно полно.

Некоторые исследователи считают, что введенная неорганическая сера выделяется из организма только почками с мочой и органами пищеварения с калом, даже не указывая на возможность выделения серы через потовые железы.

Уже первые наши исследования показали, что у овец сера выделяется из организма в виде окисленных продуктов (сульфатов) не только с мочой и калом, но и сиропотом, хотя мы начали исследовать сиропот лишь через 24 часа.

-6-

Экспериментальные данные по динамике выделения меченой (S^{35}) серы, введенной перорально, даны в табл. 2.

Таблица 2

Пути и динамика выделения меченой серы из организма овец

Время наблюдения, час	Активность (имп./мин. 100 мг сухого остатка)			Время наблюдения, сутки	Активность (имп./мин. 100 мг сухого остатка)		
	Моча	Кал	Жиропот		Моча	Кал	Жиропот
Через 1	159	25	-	Через 1	145	135	31
" 2	1810	140	-	" 10	75	70	44
" 3	2710	254	-	" 15	39	26	23
" 12	24435	1500	-	" 20	40	29	31
" 24	16600	5300	185	" 30	38	20	25
" 48	1082	1336	62	" 35	24	19	17
" 72	763	247	37	" 40	следы	0	0

Анализ полученных данных говорит, что введенная сера выделяется из организма через почки с мочой, через желудочно-кишечный тракт с калом и через кожу с жиропотом и обнаруживается в выделениях с мочой до 40 дней.

Для того чтобы выяснить, через какие железы — потовые или сальные — выделяется сера через кожу, мы экстрагировали жир из жиропота серным эфиром и определяли радиоактивность отдельно в экстрагированном жире и обезжиренном остатке. Исследования показали, что радиоактивная сера находится в обезжиренном остатке и выделяется из организма через потовые железы.

Если условно выделенную за первые сутки радиоактивность принять за 100, то в перерасчете на 1г абсолютно сухого вещества в моче будет находиться 75% всей активности, в кале 23,5% и жиропоте 1,5%. Эти данные исчислены за первые сутки, а в последующие дни значение кожи в количественном выделении серы увеличивается и достигает до 25-30% всей активности.

Надо учесть огромное количество потовых желез у животных, чтобы представить значимость потовой системы в выделении через нее неко-

-7-

торых веществ. Так, у тонкорунных овец на 1 см^2 кожи находится до 7000 шерстинок, объединенных в комплексы. В каждом комплексе в среднем приходится около 12 шерстинок, следовательно, на 1 см^2 кожной поверхности будет около 580 комплексов. В каждом комплексе находится обязательно одна потовая железа, через которую организм экскретирует ненужные ему вещества.

Но выделение через потовые железы не является обязательным для всех фармакологических веществ. Так, при нанесении на кожу и введении перорально кроликам меченого ДДТ, выделения его через кожную поверхность не наблюдается. ДДТ депонируется в жировой ткани, в том числе и в подкожной жировой клетчатке, медленно поступает в кровь и по мере поступления выделяется почками с мочой.

Серные препараты ведут себя иначе: они после введения в организм кроликов и овец перорально или субкутанно депонируются в коже, откуда частично выделяются с потовыми железами, частично идут на синтетические процессы серусодержащих белков кератина шерсти (волоса), частично поступают в кровь и выделяются почками с мочой, а желудочно-кишечным трактом с калом.

Овниным А.Н. проведены оригинальные эксперименты для выяснения депонирующей роли кожи в отношении серных препаратов. Он наносил на определенную площадь кожной поверхности кроликов и овец меченую коллоидальную серу и затем через 24, 48, 72, 120 часов биопсировал участки кожи, на которые была нанесена коллоидальная сера в индикаторных количествах. После биопсирования участков выделение серы как с мочой, калом, так и жиропотом в первые двое суток резко снижалось, а через 5 суток обнаруживались лишь следы радиоактивности, тогда как сравнительно в аналогичных опытах, но без биопсирования кожных участков, сера выделялась до 40 дней.

При этом было отмечено, что при более позднем удалении обработанного участка кожи, когда сера в основном всосалась в организм с поверхности кожи, исчезновение активности происходит в более поздние сроки.

Включение неорганической серы в белки шерсти

Литературные данные в отношении использования неорганической серы организмом овец для образования серусодержащих органических соединений противоречивы.

По мнению ряда исследователей, животные не могут использовать

-8-

введенный сульфат для образования серусодержащих органических соединений. Другие же исследователи считают, что всасывание элементарной серы в пищеварительном тракте жвачных происходит главным образом за счет образования при помощи микрофлоры рта более активных соединений (H_2S , сульфидов и др.), которые и участвуют в построении серусодержащих белков.

Падучева А.Л. и Денисенко Н.А. [8], изучая с помощью метода меченых атомов серный обмен у овец, пришли к важному выводу, что неорганическая меченая сера включается в белки шерсти тонкорунных овец и почти не обнаруживается в шерсти курдючных овец.

Изучая вопросы проницаемости в кожу и через кожу овец препаратов серы и определяя пути выделения их из организма, мы совместно с Книним А.Н. обратили внимание на особенности серного обмена в организме овец и поставили задачу исследовать возможность включения неорганической серы в белки шерсти.

Методика исследования

Исследования проводились на 10 валухах породы советский меринос, клинически здоровых, весом 50-70 кг и 10 кроликах весом 2,5-3 кг. Животные содержались на обычном разнообразном рационе (сено, овес, свекла). Меченую элементарную (коллоидальную) серу-35 в форме водной суспензии вводили животным перорально в дозе 0,5-1 г с помощью желудочного зонда, неорганическую серу в виде сульфида натрия - внутривенно и через рот (200 мг). Радиоактивное вещество брали из расчета 7-12 млн. имп./мин. на 1 кг веса.

О всасывании из кишечника радиоактивной серы судили по активности излучений проб крови, взятых через каждые 5 минут от начала введения в течение часа; в последующем - через 1-2-3 часа. Одновременно у этих животных определяли радиоактивность в образцах мочи и кала в отдельных порциях в первые сутки.

В дальнейшем через 24-48-72-96 часов от начала опыта, а в последующем через каждые 5 дней вели наблюдение и учет радиоактивности в крови, моче, кале, шерсти, коже и жиропоте до минимальной активности. Измерение активности образцов крови, мочи и жиропота, содержащих радиоактивную серу, производили в сухом остатке; измерение активности кожи, шерсти и белков из органов и тканей производили в твердых образцах в толстом слое не менее чем в трех параллельных пробах на торцовом счетчике.

-9-

В ряде опытов для определения активности образцов серу выделяли в форме сернокислого бария по Бенедикту. Цистин из образцов шерсти выделяли по Фолину.

Полученные данные пересчитывали для абсолютно сухих образцов (кал, ткани, жиропот, кровь, моча) на 1 г веса, а также в виде удельной активности на 1 мг белка. Некоторые данные выражались в процентах от введенной активности на 1 г живого веса.

Анализ полученных данных показал, что после перорального введения меченой элементарной (коллоидальной) серы заметное количество серы-35 обнаруживалось в крови у овец через 15 минут; максимальное содержание ее в крови наблюдалось в течение 24 часов; в дальнейшем активность снижалась и оставалась на близком к этому уровню в продолжение 40 дней.

Средние данные по трем овцам приведены в табл. 3.

Таблица 3

Скорость всасывания элементарной серы в пищеварительном тракте у овец и длительность циркуляции ее в крови
(данные представлены сверх фона)

Дни и часы наблюдения	Активность 1 мл крови (имп./мин)	Дни наблюдения	Активность 1 мл крови (имп./мин.)
Через 5 минут	0	Через 5 дней	133
" 10 "	следы	" 10 "	108
" 15 "	40	" 15 "	102
" 20 "	50	" 20 "	127
" 35 "	100	" 25 "	72
" 2 часа	110	" 30 "	113
" 24 "	360	" 35 "	66
" 48 "	160	" 40 "	54
" 72 "	102	" 41 "	следы

Более длительную циркуляцию радиоактивной серы в крови при пероральном ее введении мы объясняем тем, что сера систематически поступает в кровь из резервных депо организма, среди которых главную роль играет кожа.

При этом, конечно, не исключается возможность накопления серы в других органах и тканях при пероральном введении.

-10-

Исследования радиоактивности белков кожи и шерсти показали, что при пероральном введении элементарной серы, сернистого натрия, меченных S^{35} , активность в шерсти и цистине, выделенном химическим путем из шерсти, обнаруживалась в заметных количествах на гребни сутки, в коже - в первые сутки. Интенсивность включения радиоактивной серы в белки кожи, шерсти и в цистин представлена в табл. 4 и 5.

Таблица 4

Включение элементарной серы (S^{35}) в белки
кожи и шерсти у тонкорунных овец

Время наблюдения	Активность, имп./мин. на 100 мг		Время наблюдения, в днях	Активность, имп./мин. на 100 мг	
	Кожа	Шерсть		Кожа	Шерсть
Через 24 часа	140	следы	Через 20	28	209
" 48 "	119	следы	" 25	28	155
" 72 "	114	114	" 30	15	131
" 5 дней	66	164	" 35	15	90
" 10 "	82	165	" 40	15	65
" 15 "	56	294			

Таблица 5

Радиоактивность цистина, выделенного из шерсти
овец после перорального введения меченой
серы

Испытуемое вещество	Удельная активность, имп./мин на 10 мг цистина											
	Д н и											
	1	2	3	5	10	12	15	17	21	26	32	38
Элементарная сера	30	40	60	60	70	-	100	-	130	80	90	50
Сернистый натрий	90	100	150	150	-	180	-	250	310	160	150	130

Из табл. 4 и 5 видно, что в течение первых 24 часов радиоактивная сера содержалась в максимальных количествах в коже и почти от-

-11-

существовала в шерсти.

В последующие дни радиоактивность белков кожи постепенно снижается, а в шерсти и цистине активность нарастает и достигает максимальной величины на 15-20 день от начала введения, что в 5-10 раз превышает радиоактивность в коже. В дальнейшем активность в шерсти оставалась на определенном уровне в течение 40 дней наблюдения. В коже радиоактивность к этому времени длительно оставалась на одном уровне (15имп./мин.).

Скорость и динамика включения сульфидной серы в белки кожи и шерсти аналогичны, как и при введении элементарной серы, но в количественном отношении радиоактивность белков кожи и шерсти была в 2 раза выше. Это свидетельствует о том, что всасываемость в пищеварительном тракте элементарной серы, благодаря своей малой растворимости, меньше, чем сульфидной. Места нахождения радиоактивной серы в шерсти соответствуют точкам роста шерстного волокна, что также подтвердилось радиоавтографически.

Удельная активность цистина при введении элементарной серы была в 5 раз выше, чем шерсти, а при введении сернистого натрия в 10 раз.

При внутривенном введении радиоактивной серы в виде сульфида натрия активность держится на высоком уровне в течение двух часов; затем наблюдается резкое снижение количества радиоактивной серы. В последующие дни активность постепенно падает и остается в продолжение 20 дней; в дальнейшем активность обнаруживается в следовых количествах. Во всех случаях радиоактивность крови была в 20-30 раз выше, чем при пероральном введении сернистого натрия, хотя циркуляция меченой серы в крови менее продолжительная.

Увеличение радиоактивности в белках шерсти свидетельствует об интенсивном обмене серы в коже и включении неорганической серы в белки шерсти. Использование элементарной серы в образовании белков шерсти за опытный период составляло приблизительно 7% введенной активности.

Выводы

На основании экспериментальных данных мы приходим к следующим выводам:

1. Пути проникновения масляных растворов серных препаратов в неповрежденную кожу животных являются волосные фолликулы и саль-

-12-

ные железы. Препараты серы через потовые железы не проникают.

2. Неорганическая сера, меченная по S^{35} , нанесенная на кожную поверхность овец и кроликов, обнаруживается в периферической крови через 10 минут и циркулирует в ней до 20 дней.

3. Неорганическая сера, введенная в организм овец различными путями (накожно, субкутанно, перорально), выделяется из него через почки с мочой, через желудочно-кишечный тракт с экскрементами и через потовые железы с жиропогом.

4. Сера, нанесенная на кожную поверхность овец, задерживается в коже, как бы депонируясь в ней; из кожи сера частично поступает в кровяное русло, частично выделяется и частично идет на синтетические процессы белков шерсти, содержащих серу.

5. Часть меченой элементарной серы включается в белки шерсти у овец, что подтверждается наличием радиоактивности в отмытой шерсти, а также цистине, полученном химическим путем из шерсти. Радиоактивность в отмытой шерсти и цистине, выделенном из шерсти, обнаруживалась на третьи-пятые сутки. Наибольшее включение S^{35} в белки шерсти наблюдалось на 15-20 день.

6. Включение меченой серы в белки шерсти происходит в точках роста волоса, что подтверждается динамикой радиоактивности в белках кожи и шерсти.

7. Длительность нахождения радиоактивности в коже, включение неорганической серы в белки шерсти, анализ материалов по прочности и выделению меченой серы из организма, в частности через кожу, позволяют высказать предположение о кутитролизме, об интенсивности обмена серы в коже и возможности синтеза в ней серусодержащих белковых соединений, идущих на построение кератина шерсти.

Л и т е р а т у р а

1. Губинштейн Д.Л., Физико-химические основы биологии, Москва, Медгиз, 1932.
2. Троицкий И.А., Физиология и гигиена кожи сельскохозяйственных животных, Москва, Сельхозгиз, 1948.
3. Goldsmith W., Recent advance in dermatology. London, 1936.
4. Rothman S., Physiology and biochemistry of the skin. Chicago, 1954.

-13-

5. Инбухтина Л.А., Пути проникновения масляных и водных растворов некоторых лекарственных препаратов в кожу крупного рогатого скота, диссертация, Москва, 1955.
6. Павлов И.И., Полное собрание трудов, т. II, стр. 23, 1946.
7. Книн А.Н., Изучение проницаемости через кожу животных препаратов серы при помощи S^{35} . Тезис докладов на Всесоюзной научно-технической конференции по применению радиоактивных и стабильных изотопов и излучений в народном хозяйстве и науке. Москва, 1957, стр. 207.
8. Падучева А.Л. и Денисенко И.А., Особенности обмена серы у тонкорунных и курдючных овец. Доклады Всесоюзной академии сельскохозяйственных наук имени В.И. Ленина, вып. 5, 1957.

2452